

УДК 617-089.5:616-006.6:611-01

Щур О.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти

## ДИНАМІКА РІВНЯ КОРТИЗОЛУ ПРИ ХІМІЧНОМУ НЕЙРОЛІЗИСІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

**Резюме.** У дослідженні проаналізована інтенсивність больового синдрому у пацієнтів із колоректальним раком. Больовий синдром супроводжується викидом гормонів кори надниркових залоз, зокрема кортизолу, що є медіатором болю. Метою дослідження було вивчення інтенсивності больового синдрому у хворих на колоректальний рак залежно від гормональної реакції організму та його лікування методом епідурального хімічного нейролізу. При вивченні динаміки рівня кортизолу в перед- та післяопераційному періоді ми проаналізували залежність інтенсивності больового синдрому від кількісної характеристики гормону. В післяопераційному періоді проаналізовані стандартне знеболювання наркотичними анагетиками в І групі пацієнтів та подовжена епідуральна аналгезія з хімічним нейролізом у II групі пацієнтів. Так, за допомогою запропонованого нами методу епідурального хімічного нейролізу як ефективного лікування больового синдрому в пацієнтів онкологічного профілю вдалось вивчити фізіологічну відповідь організму на біль.

**Ключові слова:** хімічний нейролізис, 30° спирт, кортизол.

### Вступ

Біль — інтегративна функція багатьох систем організму для захисту від шкідливого фактора. Вони включають свідомість, відчуття, пам'ять, мотивацію, вегетативні механізми, поведінкові реакції та емоції [1, 9]. В онкологічних хворих цей феномен зазвичай проявляється у вигляді хронічного больового синдрому [3, 10]. Біль, обтяжливе життя онкологічного хворого становлять серйозну медичну і соціальну проблему. За даними ВООЗ, у світі щорічно виявляють 7 млн онкологічних хворих, 5 млн помирають від прогресування пухлини [8]. Понад 70 % хворих у термінальному періоді вважають біль основним симптомом пухлини. Статистичні дослідження болю в онкологічних хворих (характер, частота, локалізація, інтенсивність з урахуванням стадії) організувати дуже важко [5]. Біль патофізіологічно завжди супроводжується виділенням медіаторів болю, серед яких важливе значення має кортизол. Підвищуючись при больовому синдромі, оперативному втручанні, що супроводжується великим пошкодженням тканин, визначення концентрації кортизолу як інтегрального «гормону стресу», було критерієм оцінки адекватності анестезії. Відповідно до дослідження авторів [2, 5] динаміку рівня кортизолу можна вивчати як маркер больового синдрому. Тому дослідження динаміки рівня кортизолу ймовірно відображає стан больової імпульсації у пацієнтів з колоректальним раком.

**Метою** дослідження було вивчення інтенсивності больового синдрому у хворих на колоректальний рак залежно від динаміки рівня кортизолу та його

лікування методом епідурального хімічного нейролізу.

### Матеріали і методи

З метою вирішення поставленого завдання на базі Харківського обласного клінічного онкологічного центру було проведено клінічне дослідження, в якому брали участь 104 пацієнта. Серед них 43 (41,34 %) чоловіка та 61 (58,65 %) жінка. Середній вік пацієнтів становив  $63,3 \pm 1,2$  року. В усіх пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний хронічний больовий синдром — біль упродовж 6 місяців. Наявність колоректального раку III–IV стадії за С.Е. Dukes (1956) була визначена гістохімічно. Хворим проведено органозберігаюче оперативне втручання з лімфодисекцією D<sub>2</sub>–D<sub>3</sub>. Усі пацієнти були розподілені на дві групи дослідження (табл. 1).

Больовий синдром було вивчено перехресним аналізом за методикою візуальної аналогової шкали (ВАШ) [2], шкали якості життя (ШЯЖ) [2] та больового опитувальника Мак-Гілла [2]. На початкових етапах дослідження больовий синдром був однаковим (табл. 2).

З огляду на табл. 2 больовий синдром на початкових етапах дослідження був однаковим в обох групах дослідження, тобто групи дослідження були рандомізовані за основними факторами больової агресії.

© Щур О.І., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

I (n = 49) — контрольна група, у якій загальне знеболювання включало стандартні етапи та післяопераційне знеболювання відповідно до «Стандартів організації та професійно орієнтованих протоколів надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки». В ранньому післяопераційному періоді з метою знеболювання в цій групі дослідження вводили наркотичні аналгетики.

II (n = 55) — основна група дослідження, у якій схема знеболювання була доповнена епідуральним хімічним нейролізісом. У післяопераційному періоді наркотичні аналгетики з метою знеболювання не застосовувались.

Пацієнтам I (n = 49) контрольної групи з метою анальгезії та анестезії під час операції під внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) у режимі помірної гіпервентиляції залежно від загального стану, супутньої патології, об'єму операції та показників інтраопераційного моніторингу систем хворих вводили барбітурати (розчин тіопенталу натрію 1% — 3–5 мг/кг), бензодіазепіни (розчин сибазону 0,5% — 0,25–1,55 мг/кг), наркотичні аналгетики (розчин фентанілу 0,005% — 0,46–0,86 мкг/кг). Об'єм та швидкість інфузії інтраопераційно становили 5–8 мл/кг/год.

Пацієнтам II (n = 55) основної групи дослідження в операційній після забезпечення центрального венозного доступу під місцевою анестезією проводилася пункція та катетеризація епідурального простору на рівні Th<sub>9</sub>–Th<sub>10</sub>. Для катетеризації епідурального простору використовувалися набори Perifix G18 та 0,5% розчин бупівакаїну. Епідуральний катетер заводили каудально на 4 см. Усім пацієнтам проведено оперативне втручання під комбінованою внутрішньовенною анестезією з ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції та епідуральною анестезією на рівні Th<sub>9</sub>–Th<sub>10</sub>. Пацієнтам з метою анальгезії та анестезії під час операції залежно від загального стану, супутньої патології, об'єму операції та показників інтраопераційного моніторингу систем хворих вводили барбітурати (розчин тіопенталу натрію 1% — 3–5 мг/кг), бензодіазепіни (розчин сибазону 0,5% — 0,25–1,55 мг/кг), наркотичні аналгетики (розчин фентанілу 0,005% — 0,46–0,52 мкг/кг). Об'єм та швидкість інфузії інтраопераційно становили 5–8 мл/кг/год. В епідуральний катетер вводи-

ли 0,5% розчин бупівакаїну 75–150 мг з подальшим інтраопераційним введенням. Тривалість анестезіологічного забезпечення в I групі дослідження становила 124,31 ± 21,22 хв, у II групі — 169,52 ± 12,43 хв. Тривалість оперативного лікування в I групі дослідження становила 98,57 ± 13,14 хв, у II групі — 89,54 ± 11,49 хв.

Рівень кортизолу в крові визначали твердофазним імуноферментним методом ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ТІФА) у сироватці крові. Використовували комерційні набори фірм Sanquin та Pharmingen BD Biosciences (США).

Інтенсивність больового синдрому оцінювалась у передопераційному періоді, на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту та 28-му добу.

У ранньому післяопераційному періоді пацієнтам I (n = 49) контрольної групи з метою анальгезії вводили наркотичні аналгетики в дозі 0,25–0,35 мкг/кг протягом семи діб.

Пацієнтам II (n = 55) основної групи дослідження протягом першої доби вводився епідурально 0,5% розчин бупівакаїну в дозі 30–40 мг за загальноприйнятою методикою. Визначалася зона анальгезії, тривалість дії анестетика. На другу добу через 30 хвилин після введення 40 мг 0,5% розчину бупівакаїну вводився 30° розчин спирту в об'ємі 4,71 ± 0,29 мл. Протягом наступних 5 діб оцінювався ефект від проведеного хімічного нейролізісу. Упродовж цих 5 діб в епідуральний простір вводився 0,5% розчин бупівакаїну в дозах: 20 мг із різною кратністю залежно від інтенсивності больового синдрому + ревмоксикам 1% — 15 мг внутрішньом'язово; на ніч вводився 0,5% розчин бупівакаїну в дозі 30 мг + промедол 2% — 10 мг.

## Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні нами була виявлена хвилеподібна динаміка рівня кортизолу (табл. 3).

У передопераційному періоді рівень кортизолу залишався в обох групах у межах нормального значення. Зростання відмічалось під час індукції. Значений показник збільшився (p = 0,019) на 3,2 % у I групі дослідження, у II групі він не змінювався. На початку хірургічного доступу нами було відмічено негативну тенденцію до зростання (p = 0,00747) рівня кортизолу в I групі пацієнтів на 12,6 % та не-

Таблиця 1. Демографічні показники груп дослідження

Група	Чоловіки/жінки	Вік, роки	Стадія колоректального раку III/IV за С.Е. Dukes (1956)
I (n = 49)	24/25	62,00 ± 1,21	41/8
II (n = 55)	20/35	63,00 ± 1,12	40/15

Таблиця 2. Больовий синдром у групах дослідження

Група	ВАШ, бали	Больовий опитувальник Мак-Гілла, бали	ШЯЖ, бали
I (n = 49)	9,73 ± 0,12	19,34 ± 0,13	39,22 ± 0,16
II (n = 55)	9,74 ± 0,13	19,43 ± 0,15	39,43 ± 0,14

вірогідно ( $p = 0,00451$ ) на 6,49 % у II групі порівняно з нормальними значеннями. На основному етапі операції рівень кортизолу зберігав негативну тенденцію до зростання ( $p = 0,0055$ ) на 18,99 % у I групі дослідження, у II групі ( $p = 0,0094$ ) — на 9,5 % щодо норми. Після переведення до ВАІТ динаміка рівня кортизолу зберігала тенденцію до зростання зі збільшенням ( $p = 0,0016$ ) у I групі пацієнтів на 9,53 % порівняно з нормою. Проте в II групі він повертався в межі нормальних значень. І саме з цього періоду зазначений показник коливався в межах фізіологічної норми, включаючи останній період, до 28-ї доби, що свідчило про ефективне знеболювання в даній групі. На 1-шу добу досліджуваній показник у I групі невірогідно зростав ( $p = 0,0026$ ) на 6,56 % щодо нормальних даних. На 2-гу добу ми відзначили в I групі пацієнтів відсутність динаміки медіатора, який збільшувався ( $p = 0,0016$ ) також на 6,58 % щодо норми. На 3-тю добу рівень кортизолу зберігав негативну тенденцію до збільшення в I групі пацієнтів ( $p = 0,00984$ ) на 12,64 % порівняно з нормальними величинами. На 5-ту добу дослідження, коли кількість наркотичних анагетиків мала зменшуватись, показник кортизолу зростав ( $p = 0,0056$ ) на 15,08 % щодо фізіологічної норми. Починаючи з 7-ї доби в I групі рівень кортизолу повертався до меж фізіологічної норми, залишаючись таким і на 14-ту та 28-му добу дослідження.

У результаті секреції гормону ми спостерігали його підвищення в I групі дослідження. починаючи з етапу ввідного наркозу, що підтверджувало співвідношення рівня кортизолу та больового синдрому в пацієнтів із колоректальним раком III–IV стадії. У II групі дослідження, завдяки дії епідурального хімічного нейролізису, ми констатували позитивну тенденцію до зниження рівня показника, починаючи з 2-ї доби раннього післяопераційного періоду, впродовж наступних етапів дослідження. Проте в I групі больовий синдром характеризувався негативною динамікою до збільшення. Даний факт підтверджує ефективність обраного нами методу епі-

дурального хімічного нейролізису для купірування больового синдрому у пацієнтів із колоректальним раком III–IV стадії.

## Висновок

Ідентичність динаміки зазначеного показника в групах дослідження при одночасному абсолютному значенні рівня кортизолу в II групі щодо I групи закінчувалась на етапі переведення пацієнтів до ВАІТ. Так, у I групі пацієнтів гормональна реакція зберігалась до 7-ї доби післяопераційного періоду, в той час як у II групі в такий самий період больової хвилі не визначалось. Ці дані свідчать про початок ефективності дії епідурального хімічного нейролізису в II групі, що відбувалась вже на 1-шу та 2-гу добу післяопераційного періоду. Водночас у I групі в зазначений період медіаторна хвиля розвинулася з новою силою.

Вищеописана динаміка показника кортизолу визначила природну реакцію організму на больовий синдром у хворих на колоректальний рак III–IV стадії. Однотипність динаміки зазначеного показника в групах дослідження зберігалась до основного етапу операції. На 3-тю добу післяопераційного періоду у пацієнтів I групи було визначено поновлення больової імпульсації, тоді як у II групі дослідження завдяки запропонованій методиці епідурального хімічного нейролізису ознак болю виявлено не було. Негативна динаміка до зростання зберігалась у I групі дослідження, незважаючи на системне застосування наркотичних анагетиків, на 1-шу, 2-гу та 3-тю добу раннього післяопераційного періоду, в той час як у II групі показник медіатора болю виявив позитивну динаміку до зниження. Це відображало протективну дію запропонованої методики епідурального хімічного нейролізису. Інтраопераційний сплеск рівня кортизолу на ранніх етапах оперативного лікування відображав період накопичення системної аналгезії. У сукупності ці фактори визначили комбіновану дію аналгезії та запропонованої методики, що сприяло протекції больового синдрому в

Таблиця 3. Динаміка рівня кортизолу (нмоль/л) у групах дослідження

Періоди	Групи дослідження	
	I (n = 49)	II (n = 55)
Передопераційний період	150,72 ± 1,52	150,61 ± 1,23
Індукція	165,12 ± 1,05	160,04 ± 1,37
Початок хірургічного доступу	180,17 ± 1,08*	170,39 ± 1,17*
Основний етап операції	190,39 ± 1,12*	175,26 ± 1,09*
Після переведення до ВАІТ	175,26 ± 1,05*	160,13 ± 1,01
1-ша доба	170,5 ± 0,99*	165,19 ± 1,02
2-га доба	170,53 ± 1,61*	155,25 ± 1,39
3-тя доба	180,23 ± 1,54*	147,89 ± 1,98
5-та доба	185,29 ± 1,65*	140,53 ± 1,37
7-ма доба	145,16 ± 1,17	140,43 ± 1,57
14-та доба	150,49 ± 1,61	140,47 ± 1,27
28-ма доба	160,1 ± 1,08	145,21 ± 1,05

Примітка: \* —  $p < 0,05$  щодо вихідного рівня.

II групі пацієнтів. Вивчення гормонального статусу та біохімічно активних речовин у пацієнтів із колоректальним раком III–IV стадії при больовому синдромі дозволить обрати ефективний метод знеболювання в ранньому післяопераційному періоді.

## Список литературы

1. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов / В.В. Алексеев // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 35–40.
2. Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. — М.: МедПресс, 2006. — 320 с.
3. Исагулян Э. Современные методы лечения хронических болевых синдромов — нейростимуляция / Э. Исагулян, В.А. Шабалов // Боль и ее лечение. — 2010. — № 1. — С. 45–48.
4. Лазебник Л.Б. Хронический болевой синдром: современные подходы к лечению / Л.Б. Лазебник // Здоровье Украины. — 2009. — № 1(1). — С. 18–19.

5. Радчук І.П. Тактика лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих / І.П. Радчук // Медицина невідкладних станів. — 2008. — № 5(18). — С. 12–17.

6. Лечение болевых синдромов в онкологии / Под ред. И.П. Шлапака и Е. Яроша. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. — 160 с.

7. Листровой М. Терапия хронического болевого синдрома в онкологии методом химического нейролизиса // Здоровья Украины. — 2004. — № 23–24. — С. 26–27.

8. Bernatsky S. Comorbidity and physician use in fibromyalgia / S. Bernatsky // Swiss. Med. Wkly. — 2009. — № 2. — P. 76–81.

9. Ner J.G. Encapsulation of an intrathecal catheter / J.G. Ner, R. Sabatowski // Pain. — 2010 Mar. — Vol. 103, № 1–2. — P. 217–220.

10. Petzke F. Release tramadol for treatment of chronic malignant pain an open multicenter trial / F. Petzke // Support Care Cancer. — 2011. — № 9. — P. 48–54.

11. Tunks E.R. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment / E.R. Tunks // The Canadian Journal of Psychiatry. — 2008. — № 4. — P. 235–242.

Отримано 10.10.13 □

Щур О.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА ПРИ ХИМИЧЕСКОМ НЕЙРОЛИЗИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

**Резюме.** В исследовании проанализирована интенсивность болевого синдрома у пациентов с колоректальным раком. Болевой синдром сопровождается выбросом гормонов коры надпочечников, в частности кортизола, который выступает медиатором боли. Целью исследования было изучение интенсивности болевого синдрома у больных с колоректальным раком в зависимости от гормональной реакции организма и его лечения методом эпидурального химического нейролизиса. При изучении динамики уровня кортизола в пред- и послеоперационном периоде мы проанализировали зависимость интенсивности болевого синдрома от количественной характеристики гормона. В послеоперационном периоде проанализированы стандартное обезболивание наркотическими анальгетиками в I группе пациентов и продленная эпидуральная анальгезия с химическим нейролизисом во II группе пациентов. Так, с помощью предложенного нами метода эпидурального химического нейролизиса как эффективного лечения болевого синдрома у пациентов онкологического профиля удалось изучить физиологический ответ организма на боль.

**Ключевые слова:** химический нейролизис, 30° спирт, кортизол.

Shchur O.I.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

## CHANGES IN CORTISOL LEVEL AT THE CHEMICAL NEUROLYSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

**Summary.** The study analyzed the intensity of pain syndrome in patients with colorectal cancer. Pain syndrome is associated with the release of adrenocortical hormones, particularly cortisol, which acts a mediator of pain. Objective of the study was to examine the intensity of pain syndrome in patients with colorectal cancer, depending on the hormonal response of the organism and its treatment by epidural chemical neurolysis. In the study of the dynamics of cortisol level in pre- and postoperative period, we analyzed the dependence of the intensity of pain syndrome on the quantitative characteristic of the hormone. In postoperative period we analyzed standard opioid analgesia in I group of patients and elongated epidural analgesia with chemical neurolysis in patients from II group. Thus, using our method of epidural chemical neurolysis as an effective treatment of pain syndrome in oncologic patients, we were able to study the physiological response of the body to pain.

**Key words:** chemical neurolysis, 30° alcohol, cortisol.